

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
27 octobre 2005 (27.10.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/099694 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**A61K 31/428**, 31/15, A61P 3/04

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2005/000755

(22) Date de dépôt international : 30 mars 2005 (30.03.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
04.03359 31 mars 2004 (31.03.2004) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C. N. R. S.)** [FR/FR]; 3, Rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CASTELLA, Louis** [FR/FR]; 46, avenue des Troubadours, F-31750 Escalquens (FR). **PENICAUD, Luc?** [FR/FR]; 32, rue de Puymaurin, F-31400 Toulouse (FR). **BERTHELOT, Pascal** [FR/FR]; 12, mail du Bon Pêcheur, F-59320 Haubourdin (FR). **DACQUET, Catherine** [FR/FR]; 5, rue des Dardanelles, F-75017 Paris (FR). **CAIGNARD, Daniel-Henri** [FR/FR]; 22, avenue de la République, F-78203 Le Pecq (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COMBINATION OF A HETEROCYCLIC COMPOUND AND AN ANTIOXIDANT AND USE THEREOF FOR TREATING OBESITY

(54) Titre : ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET SON UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE

(57) Abstract: The invention concerns a combination comprising a derivative promoting lipid and carbohydrate metabolism of the body and an antioxidant. The invention is applicable to medicines.

(57) Abrégé : Association contenant un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique de l'organisme et un agent antioxydant. Médicaments.



**WO 2005/099694 A1**

## ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET SON UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE

La présente invention concerne une nouvelle association entre un dérivé hétérocyclique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'obésité est un problème majeur de santé publique dans tous les pays développés. En progression constante également dans les pays en voie de développement, elle atteint une population de plus en plus jeune. L'obésité est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires et elle est associée avec une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non insulino-dépendant, de calculs vésiculaires, de dysfonctions respiratoires, d'ostéoarthrite, de plusieurs formes de cancer et de mort prématurée.

Chez les obèses, il a été démontré que la génération d'espèces oxygénées réactives libérées par les monocytes et les leucocytes était fortement augmentée par rapport à des sujets non obèses (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Les concentrations plasmatiques élevées de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) chez les obèses stimulent les processus inflammatoires (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) et sont responsables de la génération d'espèces oxygénées réactives par les leucocytes (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651).

L'état pathologique de l'obésité est également associé à une augmentation de l'oxydation des lipides et des protéines qui peut être à l'origine de concentrations plasmatiques importantes d'acides 9- et 13-hydroxyoctadécadiénoïques (9-HODE et 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), index clés de la peroxydation lipidique (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Parallèlement, les capacités "antioxydantes" de l'organisme diminuent.

- 2 -

Chez les sujets obèses, il a été démontré que la prise alimentaire excessive génère des dommages lipidiques et protéiques importants. La surconsommation de calories chez les obèses peut entraîner la génération de radicaux libres et les exposer à des lésions oxydatives importantes contribuant à maintenir l'état d'obésité.

5 Les marqueurs spécifiques de l'oxydation sont significativement diminués lors d'une diète de 48 heures ou d'une restriction calorique qui s'accompagne de la perte de poids (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

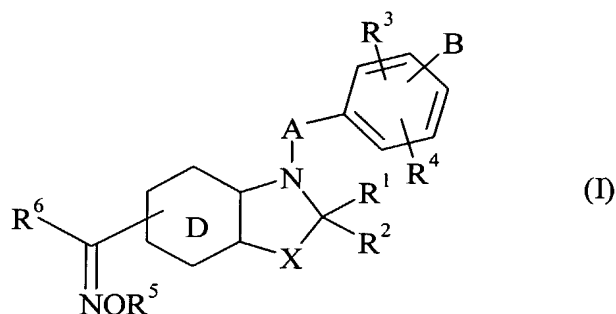
Une stratégie visant à réduire la "charge en oxydation" de l'organisme tout en favorisant les métabolismes lipidique et glucidique devrait conduire à une exacerbation des effets et par  
10 voie de conséquence à une perte de poids chez les sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale.

La présente invention concerne plus particulièrement l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique de l'organisme et un agent antioxydant.

Cette association est nouvelle et présente des propriétés pharmacologiques tout à fait  
15 surprenantes dans le domaine de l'obésité.

Plus particulièrement, l'invention concerne l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique ayant une structure hétérocyclique et un agent antioxydant.

Les dérivés hétérocycliques favorisant les métabolismes lipidique et glucidique selon  
20 l'invention sont plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 3 -

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $\text{CH}_2$  ou  $\begin{array}{c} \text{R}'^2 \\ | \\ \text{CH} \end{array}$  (dans lequel  $\text{R}'^2$  forme avec  $\text{R}^2$  une liaison supplémentaire),
- $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, ou  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino,  $\text{R}^2$  pouvant de plus former avec  $\text{R}'^2$  une liaison supplémentaire,
- A représente une chaîne alkylène ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) dont un groupement  $\text{CH}_2$  peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement  $\text{NR}_a$  (où  $\text{R}_a$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,
- $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou  $\text{NRR}'$  (où R et  $\text{R}'$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, alkényle ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, alkynyle ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkényle ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkynyle ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), cycloalkyl( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )alkyle( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié), ou  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,
- $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$ , identiques ou différents, peuvent prendre toutes les valeurs de R tel que défini précédemment,

- 4 -

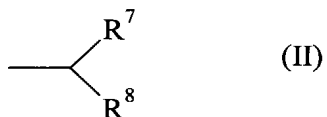
- D représente :

un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement  $\begin{array}{c} R'^2 \\ | \\ CH \end{array}$  tel que défini précédemment,

ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique,

- 5 • B représente un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou alkényle ( $C_2$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :

- ♦ par un groupement de formule (II) :



dans laquelle :

10

-  $R^7$  représente un groupement  $\begin{array}{c} Z \\ || \\ -C-OR \end{array}$  ,  $\begin{array}{c} Z \\ || \\ -C-NRR' \end{array}$  ,  $\begin{array}{c} Z \\ || \\ -N(R)C-R' \end{array}$

ou  $\begin{array}{c} Z \\ || \\ -N(R)C-OR' \end{array}$

dans lesquels Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que définis précédemment,

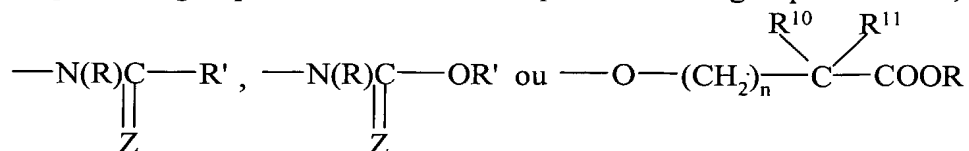
15

- et  $R^8$  représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, CN, tétrazole,  $-OR$  ,  $-NRR'$  ,  $\begin{array}{c} -N(R)C-R' \\ || \\ Z \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} -N(R)C-OR' \\ || \\ Z \end{array}$  ,

dans lesquels Z est tel que défini précédemment et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que défini précédemment,

- 5 -

♦ ou par un groupement  $R^9$  où  $R^9$  représente un groupement CN, tétrazole,



dans lesquels Z est tel que défini précédemment et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que défini précédemment, n représente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et  $R^{10}$  et  $R^{11}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié étant entendu que  $R^{10}$  et  $R^{11}$  ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement  $R^9$  tels que définis précédemment,

étant entendu que :

\* l'oxime  $R^6\text{-C(=N-OR}^5\text{)}$  peut être de configuration Z ou E,

\* par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,

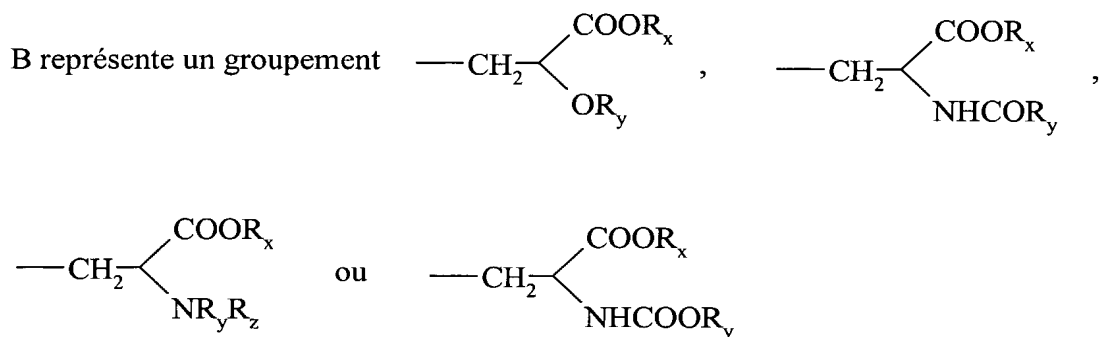
\* par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle,  $\text{NR}_b\text{R}_c$  (dans lequel  $R_b$  et  $R_c$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

Avantageusement, les dérivés hétérocycliques de l'association selon l'invention sont les composés de formule (I) pour lesquels :

- 5 X représente un atome de soufre,  
 $R^1$  et  $R^2$  forment ensemble un groupement oxo,  
 A représente une chaîne  $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---}$ ,  
 $R^3$  et  $R^4$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,  
 $R^5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,  
 10  $R^6$  représente un groupement phényle ou phényle substitué et plus particulièrement substitué par un atome d'halogène,  
 D représente un noyau benzénique,



- 15 dans lesquels  $R_x$ ,  $R_y$  et  $R_z$ , identiques ou différents, représentent :

un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle comme par exemple les groupements méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, hexyle,

un groupement polyhalogéno alkyle comme par exemple les groupements trifluorométhyle ou trifluoroéthyle,

20 ou un groupement phényle ou benzyle.

- 7 -

Encore plus préférentiellement, les dérivés hétérocycliques de l'association selon l'invention sont :

- \* le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*E*)(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 5 \* le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*Z*)(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- \* le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate de méthyle,
- \* le 3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoro-éthoxy)propanoate de méthyle,
- 10 \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque,
- \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*E*)(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque,
- 15 \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*E*)(méthoxy imino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl} propanoïque énantiomère 1,
- \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*E*)(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl} propanoïque énantiomère 2,
- \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*Z*)(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque,
- 20 \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*Z*)(méthoxyimino) (phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl} propanoïque énantiomère 1,



- 8 -

- \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*Z*)(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl} propanoïque énantiomère 2,
- \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl} propanoïque,
- 5 \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*E*)(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl} propanoïque,
- \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(*Z*)(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl} propanoïque,
- 10 \* le 3-{4-[2-(6-[(*Z*)(3-chlorophényl)(méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate de méthyle,
- \* le 3-{4-[2-(6-[(3-chlorophényl)(hydroxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate de méthyle,
- \* le 2-méthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl} propanoate de méthyle,
- 15 \* l'acide 3-{4-[2-(6-[(*Z*)(3-chlorophényl)(méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoïque,
- \* l'acide 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy) propanoïque,
- 20 \* l'acide 3-{4-[2-(6-[(*E*)(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy) propanoïque,
- \* l'acide 3-{4-[2-(6-[(*E*)(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy) propanoïque énantiomère 1,

- 9 -

- \* l'acide 3-{4-[2-(6-[(*E*)(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy] phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy) propanoïque énantiomère 2,
- \* l'acide 3-{4-[2-(6-[(*Z*)(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy] phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy) propanoïque,
- 5 \* l'acide 3-{4-[2-(6-[(*Z*)(méthoxyimino) (phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoro éthoxy) propanoïque énantiomère 1,
- \* l'acide 3-{4-[2-(6-[(*Z*)(méthoxyimino) (phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoro éthoxy) propanoïque énantiomère 2,
- \* l'acide 3-{4-[2-(6-[(*tert*-butoxyimino)(phényl) méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoïque,
- 10 \* le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- \* le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 15 \* le 2-[(butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- \* le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-[(phénoxycarbonyl)amino]propanoate de méthyle,
- \* le 2-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl) méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 20 \* le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)(méthyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(*2H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,

- 10 -

- \* la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phénylalanine,
- \* la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phénylalanine,
- 5 \* le 2-amino-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- \* le 2-amino-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- \* le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(méthylamino)propanoate de méthyle,
- 10

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les agents antioxydants selon l'invention sont plus particulièrement des agents antiradicaux ou piègeurs de radicaux libres, des agents antilipopéroxydants, des agents  
15 chélatants ou des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le glutathion, la vitamine C ou la vitamine E, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique,  
20 lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q<sub>10</sub>, qui agit en tant que piègeur de radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

5 L'association préférée selon l'invention est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et le coenzyme Q<sub>10</sub>.

Par ailleurs, l'association selon l'invention entre un composé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une  
10 synergie entre les deux composés de l'association permettant d'obtenir une réduction très significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

15 L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel ( $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ ) supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). L'obésité ( $IMC \geq 30$ ) et les surcharges pondérales ( $25 < IMC < 30$ ) peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un  
20 traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulfonylurées entraîne une prise de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant), l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In Progress in Obesity Research, 8<sup>th</sup> International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

25 L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation signification des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles

prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies macrovasculaires (néphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, plusieurs formes de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématurée (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

En particulier, l'association selon l'invention est utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant

- 13 -

telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) telle que définie précédemment et un agent antioxydant comme le coenzyme Q<sub>10</sub> ou la vitamine E en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

#### **EXEMPLE A : Variation du poids corporel**

Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis randomisées en fonction de leur poids, et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, les différentes molécules à tester sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 7 jours. Les molécules sont injectées dans une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H<sub>2</sub>O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 7 jours de traitement est relevé.

Les résultats obtenus avec l'association selon l'invention montrent :

- 14 -

- que l'association permet de réduire significativement le poids des souris obèses,
- qu'il existe une synergie entre les 2 composants de l'association, la perte de poids constatée étant bien supérieure avec l'association qu'avec chaque composant administré seul.

5 En particulier, on observe une réduction de 30% de la prise de poids des souris traitées avec l'association comprenant l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino) (phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et le coenzyme Q<sub>10</sub>, alors que le coenzyme Q<sub>10</sub> administré seul ne diminue pas la prise de poids, et l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino) (phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-  
10 3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque administré seul diminue la prise de poids de 10% seulement.

#### **EXEMPLE B : Composition pharmaceutique**

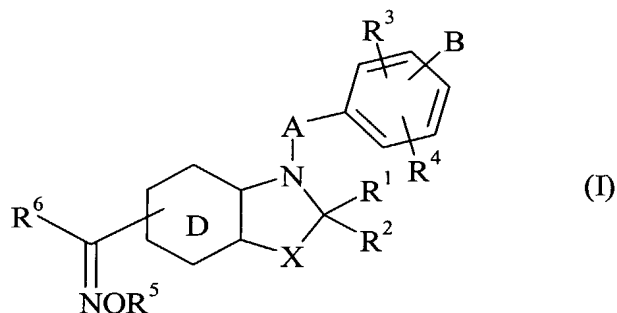
100 comprimés dosés à 30 mg de l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino) (phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et 10 mg de  
15 coenzyme Q<sub>10</sub>

Acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino) (phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque .....	3 g
Coenzyme Q <sub>10</sub> .....	1 g
Amidon de blé .....	20 g
20 Amidon de maïs.....	20 g
Lactose.....	30 g
Stéarate de magnésium .....	2 g
Silice .....	1 g
Hydroxypropylcellulose .....	2 g

**REVENDICATIONS**

1. Association contenant un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant.

2. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique est un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $\text{CH}_2$  ou  $\begin{smallmatrix} \text{R}'^2 \\ | \\ \text{CH} \end{smallmatrix}$  (dans lequel  $\text{R}'^2$  forme avec  $\text{R}^2$  une liaison supplémentaire),
- $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,
- ou  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino,  $\text{R}^2$  pouvant de plus former avec  $\text{R}'^2$  une liaison supplémentaire,
- A représente une chaîne alkylène ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) dont un groupement  $\text{CH}_2$  peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement



- 16 -

NR<sub>a</sub> (où R<sub>a</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,

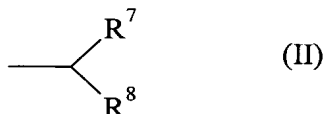
- 5      • R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR' (où R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cycloalkyl(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié), ou R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

10
- 15      • R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, identiques ou différents, peuvent prendre toutes les valeurs de R tel que défini précédemment,
- D représente :

un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement  $\begin{array}{c} \text{R}'^2 \\ | \\ \text{CH} \end{array}$  tel que défini précédemment,

20      ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique,
- B représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :

- ♦ par un groupement de formule (II) :



- 17 -

dans laquelle :

- R<sup>7</sup> représente un groupement  $\text{—}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—OR}$  ,  $\text{—}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—NRR'}$  ,  $\text{—N(R)}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—R'}$

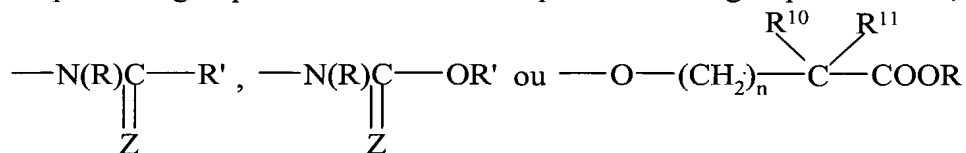
ou  $\text{—N(R)}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—OR'}$

dans lesquels Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que définis précédemment,

- et R<sup>8</sup> représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, CN, tétrazole,  $\text{—OR}$  ,  $\text{—NRR'}$  ,  $\text{—N(R)}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—R'}$  ou  $\text{—N(R)}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—OR'}$ ,

dans lesquels Z est tel que défini précédemment et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que défini précédemment,

♦ ou par un groupement R<sup>9</sup> où R<sup>9</sup> représente un groupement CN, tétrazole,



dans lesquels Z est tel que défini précédemment et R et R', identiques ou différents, peuvent prendre les mêmes valeurs que défini précédemment, n représente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié étant entendu que R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement R<sup>9</sup> tels que définis précédemment,

étant entendu que :

- 18 -

- \* l'oxime  $R^6-C(=N-OR^5)-$  peut être de configuration Z ou E,
- \* par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,
- \* par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle,  $NR_bR_c$  (dans lequel  $R_b$  et  $R_c$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

ses énantiomères et diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

3. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino) (phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque, ses énantiomères et diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

4. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est le coenzyme  $Q_{10}$ .

5. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est la vitamine E.

6. Association selon la revendication 1 qui est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-  
[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}  
propanoïque et le coenzyme Q<sub>10</sub>.
7. Association selon la revendication 1 qui est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-  
5 [(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}  
propanoïque et la vitamine E.
8. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé favorisant les  
métabolismes lipidique et glucidique en association avec un agent antioxydant selon  
l'une des revendications 1 à 7 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients  
10 pharmaceutiquement acceptables.
9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un  
médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.
10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un  
médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales  
15 caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.
11. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de  
compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de  
l'obésité.
12. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de  
20 compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de  
l'obésité induite par un traitement thérapeutique.
13. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de  
compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de  
l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

- 20 -

14. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.
- 5 15. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.
- 10 16. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/000755

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/428 A61K31/15 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/57002 A (BLANC DELMAS ELODIE ; DACQUET CATHERINE (FR); GUILLAUMET GERALD (FR);) 9 August 2001 (2001-08-09) claims 1-22 page 2, line 22 - line 23 -----	1-16
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 08, 6 August 2003 (2003-08-06) & JP 2003 116487 A (BEVERLY CORPORATION:KK), 22 April 2003 (2003-04-22) abstract -----	1-16



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 August 2005

Date of mailing of the international search report

22/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beranová, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000755

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0157002	A	09-08-2001	FR 2804431 A1	03-08-2001
			AT 242223 T	15-06-2003
			AU 775281 B2	29-07-2004
			AU 3195301 A	14-08-2001
			BR 0108046 A	28-01-2003
			CA 2398674 A1	09-08-2001
			CN 1396915 A	12-02-2003
			CZ 20022646 A3	13-11-2002
			DE 60100335 D1	10-07-2003
			DE 60100335 T2	06-05-2004
			DK 1252150 T3	29-09-2003
			EA 4676 B1	24-06-2004
			EP 1252150 A1	30-10-2002
			ES 2201029 T3	16-03-2004
			WO 0157002 A1	09-08-2001
			HU 0204354 A2	28-04-2003
			JP 2003521541 T	15-07-2003
			MX PA02007402 A	09-12-2002
			NO 20023662 A	27-09-2002
			NZ 520260 A	28-05-2004
			PL 356911 A1	12-07-2004
			PT 1252150 T	30-09-2003
			SI 1252150 T1	31-10-2003
			SK 11162002 A3	09-01-2003
			US 2003040533 A1	27-02-2003
			ZA 200205599 A	01-12-2003
<hr/>				
JP 2003116487	A	22-04-2003	NONE	
<hr/>				

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No  
PCT/FR2005/000755

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/428 A61K31/15 A61P3/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 01/57002 A (BLANC DELMAS ELODIE ; DACQUET CATHERINE (FR); GUILLAUMET GERALD (FR);) 9 août 2001 (2001-08-09) revendications 1-22 page 2, ligne 22 - ligne 23 -----	1-16
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 08, 6 août 2003 (2003-08-06) & JP 2003 116487 A (BEVERLY CORPORATION:KK), 22 avril 2003 (2003-04-22) abrégé -----	1-16



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*G\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 août 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/08/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Beranová, P



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2005/000755

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 0157002	A	09-08-2001	FR	2804431 A1	03-08-2001
			AT	242223 T	15-06-2003
			AU	775281 B2	29-07-2004
			AU	3195301 A	14-08-2001
			BR	0108046 A	28-01-2003
			CA	2398674 A1	09-08-2001
			CN	1396915 A	12-02-2003
			CZ	20022646 A3	13-11-2002
			DE	60100335 D1	10-07-2003
			DE	60100335 T2	06-05-2004
			DK	1252150 T3	29-09-2003
			EA	4676 B1	24-06-2004
			EP	1252150 A1	30-10-2002
			ES	2201029 T3	16-03-2004
			WO	0157002 A1	09-08-2001
			HU	0204354 A2	28-04-2003
			JP	2003521541 T	15-07-2003
			MX	PA02007402 A	09-12-2002
			NO	20023662 A	27-09-2002
			NZ	520260 A	28-05-2004
			PL	356911 A1	12-07-2004
			PT	1252150 T	30-09-2003
			SI	1252150 T1	31-10-2003
			SK	11162002 A3	09-01-2003
			US	2003040533 A1	27-02-2003
			ZA	200205599 A	01-12-2003
<hr/>					
JP 2003116487	A	22-04-2003	AUCUN		